

美国、欧盟和我国实施 ICH Q12 管理工具的比较研究

孙冠男¹,张鼎衡²,于飞³,左金梁³,周娣³,颜久兴³

(1 天津生物工程职业技术学院,天津 300462; 2 中国食品药品国际交流中心,北京 100082;

3 天津医科大学药学院,天津 300070)

[摘要] 针对药品批准后 CMC 变更管理,ICH Q12 提出了批准后 CMC 变更分类、既定条件、批准后变更管理方案、产品生命周期管理文件等管理工具。美国、欧盟和我国在实施这些管理工具有不同的做法。借鉴和参考美国、欧盟的实施经验,对于优化我国的 CMC 变更管理具有重要意义。本文对转变监管部门对药品批准后 CMC 变更管理的理念、对变更进行分类管理、优化变更管理工具提出建议。

[关键词] ICH Q12;管理工具;CMC 变更;比较研究;优化

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)02-0205-05

A comparative study on the implementation of ICH Q12 management tools in the United States, the European Union and China

SUN Guan-nan¹,ZHANG Ding-heng²,YU Fei³,ZUO Jin-liang³,ZHOU Di³,YAN Jiu-xing³

(1 Tianjin Vocational College of Bioengineering, Tianjin 300462, China; 2 China Center for Food and Drug

International Exchange, Beijing 100082, China; 3 Pharmacy College, Tianjin Medical

University, Tianjin 300070, China)

[Abstract] For post-approval CMC Changes, ICH Q12 proposed management tools such as categorization of post-approval CMC changes, ECs, PACMP, and PLCM documents. The United States, the European Union and China have different approaches in implementing these management tools. It is of great significance to learn from and refer to the implementation experience of the United States and the European Union for optimizing China's post-approval CMC change management. We hope to change the supervision department's concept of post-approval CMC change management, manage changes by category, and optimize change management tools.

[Key words] ICH Q12; management tools; CMC changes; comparative study; optimization

由于药品研发的局限性、科学技术的发展、商业生产的需求、临床用药的需求和政策法规的变化,药品批准后变更较为普遍,且具有其合理性。包括药品 CMC 变更在内的药品批准后变更是实现药品质量持续改进的重要方式,药品批准后变更管理也是药品全生命周期管理的重要部分。药品 CMC 变更包括原料、质量标准、设施、支持系统、设备(包括计算机硬件)、工艺步骤、产品质量、复验期和有效期、

标签和包装材料、与 cGMP 有关等的变更^[1]。创新、持续改进工艺绩效产出和产品质量监测以及纠偏和预防系统(CAPA)均可以引起变更^[2]。

对于药品批准后 CMC 变更的管理,ICH Q12 秉承了 Q8-Q11“质量源于设计(QbD)”的理念,同时补充 Q8-Q11,提供一个框架,减少不必要的申请,建立系统性方法,优化变更控制,使变更更加快捷便利,降低变更后潜在的质量风险,以便于在产品生命周期中以更可预测和有效的方式管理批准后的 CMC 变更。

1 ICH Q12 的主要管理工具简介

ICH Q12《药品生命周期管理的技术和监管考虑指南》及其附件于 2019 年 11 月 20 日发布实施。

[作者简介] 孙冠男,女,主管药师,研究方向:药品监管科学、临床药学。E-mail:sunguannan2006@163.com。

[通讯作者] 颜久兴,男,副教授,研究方向:药品监管科学。E-mail:yanjiuxing@tmu.edu.cn。

ICH Q12 介绍的监管工具和推动力包括: 批准后 CMC 变更分类、既定条件 (established conditions, ECs)、批准后变更管理方案 (post-approval change management protocol, PACMP)、产品生命周期管理 (product lifecycle management, PLCM) 文件等^[3]。上述工具和实现方法彼此互补, 旨在连接产品生命周期的不同阶段。

1.1 批准后 CMC 变更的分类 批准后 CMC 变更的分类描述了一个框架, 该框架包含了药品上市许可持有人 (MAH) 和监管部门之间关于 CMC 变更的基于风险的预期沟通类型的分类。CMC 变更根据给产品质量和安全性及有效性带来的风险高低, 按照风险等级可以将批准后 CMC 变更分为 3 类: ① 事先批准。某些变更存在较大风险, 在实施前需要监管机构进行审查和批准, 并由 MAH 通过适当的注册申请提出。② 通知。某些被认为具有中度至低风险变更不需要事先批准, 需要在实施前后的规定时间段内正式通知监管部门。③ 在药品质量体系 (PQS) 中管理和记录。这类变更属于最低风险的变更, 通常不需要向监管部门报告, 但可能需要在常规检查或其他检查中进行验证。

1.2 既定条件 (ECs) ECs 即“生产和控制的既定条件”, 是药品上市申请中确保产品质量的必要要素, 对于生产过程主要是关键工艺参数 (CPP) 和重要工艺参数 (KPP) 等。所有监管资料均含有 ECs 和支持性信息。

ICH Q12 建议基于对产品和工艺的理解, 结合生产过程的控制策略, 对生产、质量控制等过程中的要素进行分析, 将影响产品质量的关键要素以及因对产品认识尚不充分无法确定对产品质量影响程度的要素确定为 ECs^[4]。

ECs 的应用是实现基于风险的药品上市后变更管理, 切实提高变更管理的准确性和效率的重要措施。通过要素分析建立适宜的 ECs 后, 一方面对于 ECs 的变更需要进行充分的研究, 同时必须向监管机构报告, 并在实施前获得批准, 保证了高风险变更得到有效管理; 另一方面, 对于通过研究开发、知识积累、商业生产排除 ECs 的参数, 意味着这些参数的变更不会对产品质量造成影响, 变更时不需再进行研究, 避免了在低风险的变更中消耗过多的资源。所以当企业通过研究开发、商业生产获得较丰富的产品知识后, 变更评估和管理将可能变得更准确、更有效率^[5]。

1.3 变更后变更管理方案 (PACMP) PACMP 是指在变更发生前, MAH 与监管机构间就相关变更的研究内容、报告类别等达成一致的文件。PACMP 提供了支持 CMC 变更所需信息和基于 MAH 与监管机构之间事先协商确定的监管提交类型的可预测性, 能够以有效和可预测的方式规划和实施 ECs 的未来变更。

某些变更在药品商业生产阶段具有较高的发生概率, 相应的情况具有较高的可预见性, 例如产品生产场地变更、原料药生产厂家变更、生产批量变更等。针对这类变更, ICH Q12 提出可以通过预先制定 PACMP, 将传统的变更流程分为 2 个步骤: 首先提交书面变更方案, 说明变更理由、风险控制措施, 确定变更发生时拟开展的研究工作及相关工作的可接受标准, 并与监管机构达成共识; 其后当变更发生时按照既定变更方案实施, 当申请人按照既定方案进行研究所获得的结果满足拟定可接受标准时, 可以按照 PACMP 中确定的较低报告类别执行^[6]。因此, 与未经批准 PACMP 的类似变更流程相比, 通过该流程可以使用较低报告类别和/或缩短审评周期。

1.4 PLCM 文件 PLCM 文件是 ECs 和针对 ECs 变更所做的相关报告类别的中央存储库。该文件概述了产品生命周期管理中的具体计划, 其目的是鼓励 MAH 进行可预期的生命周期管理计划, 并有助于监管审评和检查。PLCM 文件应根据需要在整个产品生命周期中更新。PLCM 文件的要素包括: ECs、变更已批准 ECs 的报告类别、PACMPs、批准后 CMC 承诺。

2 美国、欧盟与我国实施 ICH Q12 管理工具的比较

当前, 不同国家和地区对药品批准后 CMC 变更有不同的监管方式。美国鼓励企业使用 ICH Q12 指导变更, 欧盟和日本则不重视 ICH Q12 的实施。但总体而言, 美国 FDA 和欧洲 EMA 对药品上市后变更监管多年来都采取基于风险的分级管理模式, 并针对上市后变更研究发布了多个技术指导原则及文件来指导和规范企业药品上市后变更的研究和管理。同时, 美国和欧盟的法规都在注册资料内增加设计空间 (DS), 参数在 DS 内变化, MAH 进行自我评估 (备案/年报), 超出 DS 范畴, 则需申报重大变更 (PAS), 这与 ICH Q12 的理念是一致的。

2.1 美国、欧盟和我国有关药品批准后 CMC 变更管理的法律规范 美国、欧盟和我国有关药品批准后 CMC 变更管理的法律规范都比较完善、齐全, 包

括法律、法规、指南和指导原则等各个层次,并规定了 CMC 变更的各方面内容。具体见表 1。

表 1 美国、欧盟和我国有关药品批准后 CMC 变更管理的法规^[7-10]

法规层次	美国	欧盟	我国
最高位法	FDCA 506a	2001/83/EC Article 35(1)	药品管理法(2019) 疫苗管理法(2019)
相关法规	21CFR 314.70 601.12	(EC) 746/2004 Article 16(4) (EC) No 1234/2008	药品生产质量管理规范(2011) 药品注册管理办法(2020) 药品生产监督管理办法(2020) 药品上市后变更管理办法(试行)(2021)
指南/指导原则等	已批新药上市申请和新药报审简表申请(NDA 和 ANDA)变更指南、批准后 CMC 变更申请、特定生物制品、年报中记录的 CMC 批准后生产变更工艺指南 SUPAC 系列指南 可比较方案(CP)行业指南(2022) FDA 扩大生产和批准后变更(SUPAC)行业指南:扩大生产和批准后变更-化学、生产和控制;体外释放检验,以及体外生物等效性文件。	上市后变更分类与提交程序指南 其他指导变更评估的指南,例如稳定性检验指南 对集中审评程序用户的许可后审评程序建议 EMA 药品上市后变更问答	化学药品变更受理审查指南(试行)(2021) 中药变更受理审查指南(试行)(2021) 生物制品变更受理审查指南(试行)(2021) 已上市化学药品生产工艺变更研究技术指导原则(2017) 已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则(2017) 已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则(2021) 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)(2021) 已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)(2021) 已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)(2021)

资料来源:FDA 官网,EMA 官网,NMPA 官网,CDE 官网及有关文献

2.2 药品批准后 CMC 变更分类及管理要求 美国将批准后 CMC 变更分为 3 类: PAS, CBE/CBE-30, AR。欧盟法规(EC) No. 1234/2008 及其修订中对 CMC 变更分 5 种类型: IA, IAIN, IB, II, USR。我

国《药品管理法》、《药品注册管理办法》等法律规范将 CMC 变更分为 3 类: 审批类变更、备案类变更和报告类变更,见表 2。

表 2 美国、欧盟和我国的药品批准后 CMC 变更分类与管理要求

风险等级	变更分类	美国		欧盟		我国	
		变更类型	管理要求	变更类型	管理要求	变更类型	管理要求
高风险	重大变更	PAS	事先批准。10 个月(需要进行现场检查)/6 个月(不需要进行现场检查)	II 型变更	事先批准,60 d	审批类变更	事先批准。60 d/80 d/200 d
中风险	中等变更	CBE/CBE-30	提交申请后立即实施或等待 30 d 后实施	IB 型变更	告知 EMA,等待 30 d 后实施	备案类变更	报省药监局备案后实施
低风险	微小变更	AR	无需告知 FDA 即可实施,只需在 AR 中告知 FDA	IA 型变更	实施后 12 个月内告知 EMA	报告类变更	实施后在年度报告中报告
				IAIN 型变更	实施后立即告知 EMA		
	其他			USR	立即告知 EMA		

此外,对于法规指南中没有涵盖的生产变更,或者申请人不能确定变更事项的风险级别,美国、欧盟均规定,申请人可咨询监管机构或者直接提交 CBE/CBE-30 申请或者 IB 型变更申请。美国 FDA 或欧洲 EMA 接收到此类变更申请时,在一定的时间内评估变更申请事项级别,分别予以处理:属于重大变更,则告知申请人重新提交 PAS 申请或者 II 型变更申请;属于微小变更,则告知申请人撤销该变更申请;如果包含正确的变更事项级别,则在向申请人下发申请接收函后开始审评。我国的规定是变更情形在法律、法规或技术指导原则中未明确变更管理类别的,由持有人确定变更管理类别;持有人无法确定变更管理类别时,应与省药品监督管理局或国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)进行沟通,意见不一致的按高级别实施。可以看出,对于此类情形,我国更注重风险控制而忽视变更的灵活便捷,而且缺少明确的申请路径。

2.3 采用 PACMP 的管理 我国的法律规范中未规定 PACMP 的有关内容。美国和欧盟对于 PACMP 的申请与管理,以前是拟定变更方案和变更评估结果作为一个“整体”提交。实施 ICH Q12 后,分为如前文所述的 2 个步骤,具体情况见图 1。很显然,这种管理方法完全遵照 ICH Q12 的要求,能够极大地加快 CMC 变更的申请和审批时间,使变更快捷便利。

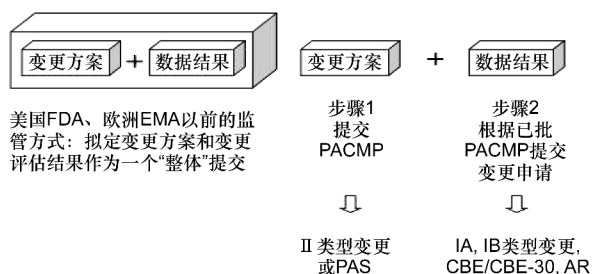


图 1 PACMP 的申请步骤情况

总之,对于药品批准后 CMC 变更的管理,ICH Q12 的理念除了风险控制、强调 MAH 的主体责任之外,还包括注重知识管理、实施一系列管理工具使变更快捷便利,既能激励 MAH 持续质量改进又能减轻监管负担;通过更有效率、更适宜、更有预见性的变更管理及信息沟通,达成提升变更管理效率和创新发展目标。美国、欧盟很好地执行了这一理念,而我国只强调风险控制和 MAH 的主体责任,并以

此为基础进行管理,这样虽然可以实现降低药品安全风险的目的,但既加重了监管机构的负担和压力,也增加了 MAH 的工作量、浪费了资源、延长了 CMC 变更实施的时间,不利于持续质量改进和创新发展。

3 借鉴 ICH Q12 理念和管理工具,优化我国 CMC 变更管理

3.1 转变监管部门对药品批准后 CMC 变更管理的理念 药品批准后 CMC 变更的管理,监管部门既要根据风险控制的原则,以风险为依据进行监管,监管方式应与变更所存在的潜在风险相适应;同时也要采用适当的方法,降低变更事项级别,给予生产企业额外的灵活性,使批准后 CMC 变更更加快捷便利。

变更风险的有效控制依赖于 MAH 对产品及其工艺的全面研究。如果申请人在产品上市前研究中对相关关键参数进行了有效的设计空间研究,一方面可以减少药品在上市后发生变更的频次,另一方面也可以使对变更的评价获得更多的数据支持。所以监管部门应当鼓励申请人在上市前研究中更多地应用 QbD 的理念,开展更多关于设计空间(DS)的研究工作,相应地在变更管理中考量申请人前期研究的成果,给予前期研究较充分的 MAH 在变更管理中更多的自由度。要求申请人在注册资料内增加 DS 并由 CDE 审查批准,如果批准后 CMC 变更的参数在 DS 内变化,MAH 进行自我评估(备案/年报),无须再进行审批;超出 DS 范畴则需进行审批。

3.2 根据我国实际情况进行分类管理 必须清楚的是,ICH Q12 是管理性的指南,对其管理理念和管理工具要结合我国的实际状况进行分类实施,而不能一刀切。我国的 MAH 和制药企业有不少的创新型机构和企业,重点进行创新药物的研发;对于这些 MAH 和企业,应该瞄准国际先进水平,树立 QbD 的理念,进行药品批准后 CMC 变更时要准确把握变更时机、提高效率;对它们的管理既要遵循风险控制原则,也要考虑快捷便利原则,要根据 Q12 的理念和使用 Q12 的管理工具。同时,我国有更多的制药企业主要生产化学药品仿制药或者中药同名同方药,缺乏创新药研发的能力,也没有 QbD 的理念和能力,这些企业对批准后 CMC 变更的快捷便利性要求不那么高,在管理上重点把握风险控制原则即可。

3.3 优化药品批准后 CMC 变更管理工具 对于没有明确规定变更申请类型、法规和技术指导原则

中没有涵盖 CMC 变更,或者申请人不能确定变更事项的风险级别等情形的变更,要进一步规范其变更申请路径和加强 MAH 与监管部门的沟通。

要在法规中明确规定 ECs, PACMP, PLCM 文件

等的定义、有关内容和管理要求,要求申请人在申请药品注册时提交 ECs 和支持性信息、PLCM 文件等,并建立符合 ICH Q12 理念的 PACMP 分步骤申请和批准的流程,具体见表 3。

表 3 优化我国药品批准后 CMC 变更管理工具的措施

变更管理工具	优化措施
药品批准后 CMC 变更的分类	<p>① 对于没有明确规定变更申请类型、指导原则中没有涵盖 CMC 变更,或者申请人不能确定变更事项的风险级别,申请人可以中等变更申请的方式提交变更申请。省药品监督管理局在 20 个工作日内评估变更申请事项级别,分别予以处理:如果属于重大变更,告知申请人重新提交审批申请给 CDE;如果属于中等变更,告知申请人备案后实施;如果属于微小变更,告知申请人撤销该变更申请,直接实施后进行年度报告</p> <p>② 在指导原则中明确规定备案类和报告类变更的标准,CDE 定期对省局进行培训和沟通,使各省管理标准一致</p> <p>③ 建立 CDE 与 MAH 的沟通路径,根据沟通结果及时在指导原则中修订变更分类。在 MAH 提出申请或者建议的基础上,经评估和批准,CDE 可降低变更分类级别</p> <p>④ 确定好各类药品 CMC 变更事项与 CTD 资料的有效对应衔接,必要时可以对 CTD 的内容要求进行修订</p>
ECs	<p>① 在法规中明确定义 ECs,并提出 ECs 的判定依据和有关 ECs 变更的相关报告类别的依据等相应的管理要求。要求申请人应提供依据来支持 ECs 的确认、拟定的 ECs 报告类别和非 ECs 要素,监管机构进行评估</p> <p>② 要求申请人进行药品注册申请时,在 CTD 模块 1 或 3 的相应位置提交 ECs 和支持性信息,由 CDE 进行审核批准。申请重大变更时,MAH 须提供 ECs 的变更依据,以证实其合理性</p>
PACMP	<p>① 在法规明确规定 PACMP 的定义及类型、申请步骤、要素、已批准 PACMP 的修订等内容</p> <p>② 建立 PACMP 分步骤的申请流程</p>
PLCM 文件	<p>① 在法规明确规定 PLCM 文件的概念与关键要素及文件的提交、维护、格式和位置等内容</p> <p>② 要求申请人在申请药品上市时提交 PLCM 文件,每个产品均需要有 PLCM 文件。PLCM 文件包括 ECs、ECs 变更的报告类别、PACMPs 和任何批准后 CMC 承诺,可位于 CTD 模块 3.2. R. 或模块 1 中。对于已经上市的产品,PLCM 文件可以通过补充申请方式来提交</p>

总而言之,由于诸多历史和现实因素,我国很多制药企业和 MAH 尚未树立 QbD 的理念,或者在知识管理方面存在欠缺,此外我国的药品监管体制、路径和方法也与 ICH 的理念和规定不完全相符,存在一些问题。因此,依据 ICH Q12,借鉴和参考美国、欧盟等国家或地区的实施经验,优化我国的 CMC 变更管理,对于促进 CMC 变更的快捷便利、提升 MAH 的主体责任意识都是十分重要的。

[参 考 文 献]

- [1] ICH. Q7. Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients[EB/OL]. 2000.
- [2] ICH. Q10:Pharmaceutical Quality System[EB/OL]. 2008.
- [3] ICH. Q12:Technical And Regulatory Considerations For Pharmaceutical Product lifecycle Management[EB/OL]. 2019.

- [4] 徐立华,连潇嫣,张凌超,等. 结合 ICH Q12 草案浅析药品生命周期管理的相关要求[J]. 中国新药杂志,2020,29(3):258-263.
- [5] 陈少羽,王文佳,戴安迪,等. 药品变更管理法律体系的发展与改革[J]. 中国食品药品监管,2021(7):84-91.
- [6] 张靖,李红颖,耿兴超,等. 药品生命周期管理最新指南介绍与安全性评价的作用浅析[J]. 中国药事,2018,32(6):770-774.
- [7] 李晓宇,柴倩雯,田德龙,等. 欧美已批药品生产变更研究[J]. 中国药物警戒,2016,13(8):476-481.
- [8] 杨会芬,郭倩. 药品上市后变更管理的研究探讨[C]. 第十八届沈阳科学学术年会论文集. 沈阳市科学技术协会,2021:1001-1006.
- [9] 张保梅,陆晓骏. 结合中美欧的上市后变更管理制度浅谈我国新版上市后化药变更指导原则[J]. 中国医药工业杂志,2022,53(7):1056-1061.
- [10] 王立杰,翟铁伟. ICH Q12 对药品上市后变更管理的启示[J]. 中国药事,2021,35(11):1207-1212.

编辑:杨青/接受日期:2022-12-22

